FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 **THESE** N° **544**

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Joseph MEYNIEL

Né le 28 Juin 920, à Thiezac (Cantal).

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juillet 1947

ESSAI SUR LES MYELOSES ERYTHREMIQUES

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1947

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **MEYNIEL.**

Prénom : **Joseph.**

Date de Soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque.)

MEYNIEL (Joseph). — Essai sur les myéloses érythrémiques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 47 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1947, *N°* .....).

MEYNIEL (Joseph). — Essai sur les myéloses érythrémiques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 47 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1947, *N°* .....).

MEYNIEL (Joseph). — Essai sur les myéloses érythrémiques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 47 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1947, *N°* .....).

MEYNIEL (Joseph). — Essai sur les myéloses érythrémiques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 47 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1947, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Joseph MEYNIEL

Né le 28 Juin 920, à Thiezac (Cantal).

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juillet 1947

ESSAI SUR LES MYELOSES ERYTHREMIQUES

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1947

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (JUSTIN)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*),

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique	
Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique médicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO.
	GATELLIER.
	MENEGAUX.
	BARIETY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.
	COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

En gage de mon affection, de ma gratitude et de ma reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur LOEPER

Professeur de la Chaire de Clinique Thérapeutique Médicale
de l'Hôpital Saint-Antoine
Commandeur de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR BARIETY.

MONSIEUR LE DOCTEUR KOURILSKY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ETIENNE BERNARD.

MONSIEUR LE DOCTEUR SCHWOB.

MONSIEUR LE DOCTEUR TURIAF.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LELONG.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR RAVINA.

INTRODUCTION

Depuis les travaux de VIRCHOW, d'innombrables publications ont été consacrées aux leucémies. Il est assez curieux de constater que les maladies équivalentes de la série érythroblastique sont de connaissance beaucoup plus récente. En effet, l'opinion généralement admise avant 1920 était celle de PAPPENHEIM qui soutenait la non existence d'une prolifération érythroblastique spécifique, réaction hyperplastique de la lignée rouge, équivalente à la leucémie.

Or, nos connaissances sur ce sujet ont subi des changements importants et, à l'heure actuelle, on connaît un nombre appréciable de cas d'une affection de la lignée érythroblastique qui correspond à la leucémie myéloïde, la myélose érythroblastique ou maladie de DI GUGLIELMO.

Décrite d'abord en Italie, cette affection est, à l'heure actuelle, c onnue dans le monde entier et de nombreuses publications lui sont consacrées tous les ans.

Son intérêt clinique n'est pas très grand, puisqu'il s'agit heureusement d'une maladie, fort rare et dont le diagnostic ne peut être posé que par une étude minutieuse du sang circulant et des organes hématopoiétiques. Sa portée théorique est par contre très importante, en raison des problèmes étiologiques et pathogéniques que soulève son étude.

Nous nous proposons, dans le présent travail, de passer en revue l'ensemble de nos connaissances sur la maladie de Di Guglielmo, en insistant particulièrement sur la ressemblance du tableau clinique et hématologique avec celui des leucémies, à ceci près que le processus anaplasiant frappe la lignée érythroblastique. Avant de décrire les signes cliniques et hématologiques, l'évolution et l'anatomie pathologique, il nous faut rappeler sommairement les étapes successives de la découverte des myéloses érythroblastiques et délimiter le cadre de notre étude.

HISTORIQUE

Dans une série de mémoires publiés de 1917 à 1920, Di Guglielmo affirme l'existence d'une myélose érythroleucémique, c'est-à-dire d'une maladie primitive touchant à la fois la lignée érythroblastique et la lignée myéloïde.

Quelques années plus tard, le même auteur et ses élèves rapportent plusieurs cas de ce qu'ils appellent la « myélose érythrémique aiguë »; il s'agirait pour eux d'une maladie primitive touchant l'appareil érythropoiétique, maladie comparable aux leucémies aiguës (1923-1926). De nombreux protocoles anatomo-cliniques ont montré depuis le bien-fondé de cette conception, en permettant de saisir sur le vif la prolifération érythroblastique généralisée, frappant tous les organes et débordant très largement le cadre des tissus hématopoiétiques.

Ce n'est que tout récemment que l'on a pu décrire une forme chronique de l'affection (1940-1941).

La première observation française de maladie de Di Guglielmo est due à P. Chevallier (1937), qui, dans une étude très documentée, expose les caractères cliniques et anatomo-pathologiques de ce qu'il propose d'appeler l'érythromyélose. Depuis, le nombre des cas s'est multiplié, des travaux ont été publiés par Loeper, Lemaire, Pittaluga et Mallarmé, par Lemaire et Mallarmé, par Lévêque, Perrot et Mallarmé par Picard, par Mallarmé et Moulonguet, Bénard.

DÉFINITION ET TERMINOLOGIE

Di Guglielmo définit les maladies érythrémiques comme étant « des entités pathologiques autonomes, c'est-à-dire des maladies véritables et spécifiques, primitives, caractérisées par une prolifération systématique et généralisée qui touche électivement l'appareil érythropoiétique du tissu myéloïde ». On les désigne aussi sous le nom de myéloses érythrémiques, terme créé par analogie avec celui de myéloses leucémiques.

Le terme érythrémie a un inconvénient majeur, celui de prêter à confusion avec la polyglobulie essentielle ou maladie de Vaquez, qui n'a évidemment aucun rapport avec la maladie de Di Guglielmo; son avantage est de souligner l'analogie avec les leucémies. La dénomination érythromyélose, due à P. Chevallier est préférable, parce qu'elle permet d'éviter cette confusion et qu'on peut parler, à côté d'elle, d'érythroleucomyélose, forme intermédiaire avec les leucémies aiguës.

Dans ses dernières publications, Di Guglielmo lui-même délaisse peu à peu le terme d'érythrémie et parle plus volontiers de myélose érythrémique.

C'est cette dernière dénomination que nous utiliserons plus volontiers au cours de notre étude.

ÉTIOLOGIE

Le mystère le plus complet entoure les causes de la myélose érythrémique de l'homme.

La pathologie comparée nous apprend par contre qu'il existe, chez les Gallinacées domestiques, une myélose érythrémique *spontanée,* forme érythroblastique de la leucose aviaire, *transmissible en série.* On sait de même qu'une souche donnée de virus peut déterminer, *suivant les sujets*, une leucose erythroblastique, une leucose myéloïde ou une forme mixte, érythroleucémique.

L'opinion suivant laquelle les leucémies et les processus morbides voisins doivent être considérés comme des maladies néoplasiques, analogues au cancer des autres organes, se répand de plus en plus. Dans le cadre de cette conception, la maladie de Di Guglielmo représente en quelque sorte le « cancer de la lignée érythroblastique ».

Quoi qu'il en soit ,la maladie survient avec une fréquence égale dans les deux sexès, et ceci qu'il s'agisse de sa forme aiguë ou chronique.

On a admis autrefois que l'âge pouvait jouer un certain rôle, en ce sens que la maladie serait plus fréquente chez l'enfant; il est bien démontré aujourd'hui que des sujets de tous les âges peuvent en être atteints.

Des cas ont été signalés dans toutes les régions du globe, aussi bien en Europe qu'en Amérique.

On peut donc conclure, avec Di Guglielmo, qu' « il n'existe pas de prédispositions particulières en rapport avec l'âge, le sexe, la race ou la région ».

La myélose érythrémique n'est certainement pas une maladie familiale.

ÉTUDE CLINIQUE

Certains auteurs ne conservent pas, dans leurs descriptions, la distinction entre la myélose érythrémique, aiguë et la myélose érythrémique chronique. Il nous semble, au contraire, préférable de décrire séparément les deux formes.

A. — Myélose érythrémique aigue.

Isolée dès 1926 par Di Guglielmo, cette forme de la maladie a pour caractères fondamentaux :

— un état d'anémie très grave, premier signe de l'affection;

— une fièvre irrégulière, le plus souvent rémittente;

— une splénomégalie importante;

— une hépatomégalie moindre, mais nette;

— une évolution aiguë, se faisant en deux mois au plus vers l'issue fatale;

— la présence d'un nombre plus ou moins considérable d'érythroblastes basophiles et atypiques dans le sang circulant;

— une prolifération érythroblastique et réticulo-endothéliale généralisée à tous les organes hématopoiétiques et à beaucoup d'autres tissus.

DÉBUT.

Le début se fait chez des sujets en bonne santé apparente dont les antécédents personnels, héréditaires et familiaux ne présentent rien de particulier. Dans certains cas, les signes s'installent brusquement; d'autres fois il existe une période prodromique assez brève (huit-dix jours), caractérisée par un malaise général, de l'asthénie, de l'anorexie, parfois une céphalée légère et des douleurs vagues sans localisation très précise.

ETAT.

On en arrive rapidement à la période d'état. La FIÈVRE ne fait jamais défaut; dans certains cas, les plus fréquents, c'est une fièvre du type rémittent, qui monte progressivement; d'autres fois elle est continue ou de type intermittent. Le type de la courbe de température peut d'ailleurs changer chez un même sujet au cours de l'évolution; certains malades accusent des TRANSPIRATIONS profuses.

L'ANÉMIE est manifeste dès l'inspection : la peau et les muqueuses sont d'une pâleur intense, blanches, exsangues; le sujet souffre d'une dyspnée vive, le pouls est petit, rapide et mou; des souffles anémiques sont à peu près constants. Cette anémie s'accompagne d'une ASTHÉNIE profonde et ne réagit à aucune des médications anti-anémiques habituelles.

Tous les cas connus comportent une SPLÉNOMÉGALIE importante; la rate dépasse le rebord costal de plusieurs travers de doigt; elle peut atteindre l'ombilic : sa consistance est voisine de la normale; elle n'est généralement pas douloureuse à la palpation.

L'HÉPATOMÉGALIE est également constante, mais bien moins accusée que la splénomégalie; le foie déborde toujours le rebord costal de plusieurs travers de doigt; il est ferme, parfois sensible à la palpation.

Des PHÉNOMÈNES HÉMORRAGIQUES peuvent exister, mais ils sont en général tardifs et peu intenses; le plus souvent il s'agit d'un purpura assez discret; les hémorragies viscérales sont assez rares.

L'ICTÈRE est rarement signalé; MALLARMÉ a observé, chez *deux* de ses malades, des poussées de subictère et dans un autre cas un ictère franc, survenu au moment d'une période de grande déglobulisation (LOEPER).

Contrairement aux leucoses aiguës il n'existe *jamais de lésions ulcéro-nécrotiques de la cavité bucco-pharyngée.*

DI GUGLIELMO explique cette différence par l'*absence de neutropénie* dans le cas de la myélose érythrémique.

EVOLUTION.

L'évolution de cette forme de l'érythromyélose est rapidement mortelle; tous les cas décrits se sont terminés par l'exitus dans un délai de deux mois environ et ceci en dépit de toutes les tentatives thérapeutiques.

B. — MYÉLOSE ÉRYTHRÉMIQUE CHRONIQUE.

De connaissance bien plus récente que la forme aiguë, l'érythromyélose chronique aurait, d'après DI GUGLIELMO, les caractères suivants :

— état anémique avec tendance à l'aggravation progressive;
— splénomégalie nette;
— hépatomégalie de proportions moindres;
— évolution chronique d'une durée de deux ans environ, terminaison toujours fatale;
— présence, dans le sang circulant, d'érythroblastes plus ou moins nombreux, surtout orthochromatiques;
— prolifération érythroblastique primitive, généralisée, dysplasique, siégeant dans tous les organes.

Comme la forme aiguë, la forme chronique survient chez des malades indemnes de toute tare, n'ayant présenté aucun antécédent particulier. Des sujets jeunes aussi bien que des vieillards peuvent en être atteints et le sexe ne semble jouer aucun rôle.

Le début est lent, progressif, caractérisé par de l'asthénie, de l'anorexie, de l'amaigrissement, un mauvais état général.

L'examen clinique met en évidence des signes d'anémie : la peau et les muqueuses sont pâles, mais il s'agit d'une pâleur tirant sur le verdâtre ou sur l'ocre; dans quelques cas il existe un véritable subictère.

La rate est considérablement augmentée de volume; son pôle inférieur dépasse la ligne ombilicale; de consistance ferme, elle est lisse, indolore spontanément et à la palpation. La splénomégalie augmente à mesure que se poursuit l'évolution de la maladie.

Le foie est légèrement augmenté de volume, lisse, ferme, généralement indolore.

Contrairement à la forme aiguë, la forme chronique de la myélose érythrémique est en général apyrétique; une fébricule peut exister à certains moments de l'évolution.

Les signes hémorragiques ne sont pas constants et restent le plus souvent discrets; quelques épistaxis, un purpura discret, des ménorragies peuvent marquer la période de début de l'affection.

De même que dans la forme aiguë, les manifestations bucco-pharyngées font défaut.

Les sujets sont anorexiques; le tubage gastrique montre une hypochlorhydrie ou même une anachlorhydrie.

La symptomatologie cardio-vasculaire se réduit à des souffles anémiques.

L'examen des autres organes ne montre rien d'anormal.

L'évolution de la forme chronique est toujours mortelle, comme l'est celle de la forme aiguë, mais sa durée est variable.

Elle peut comporter des rémissions cliniques et hématologiques, la prolongeant pendant deux ou même trois ans (cas de PARADISO).

LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES les plus divers ont été essayés et se sont montrés d'une INEFFICACITÉ TOTALE : arsenic, foie, fer, transfusions de sang, radiothérapie, splénectomie; le processus morbide évolue irrémédiablement et on peut dire que les divers traitements ne peuvent même pas déterminer une rémission.

ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE

Caractères généraux.

Ce qui fait la caractéristique des érythromyéloses est une hyperplasie avec anaplasie et dysplasie de la lignée érythroblastique.

1) L'hyperplasie est *élective,* en ce sens qu'elle touche seulement la lignée érythroblastique; elle est *primitive,* très différente des érythroblastoses réactionnelles ou régénératives. Tout le système érythropoiétique est atteint en même temps, d'où le qualificatif de prolifération *systématique;* loin de se limiter à la moelle osseuse, le processus est *généralisé,* frappant la rate, le foie, les ganglions lymphatiques, les reins, les surrénales, les poumons, le myocarde, etc... Il s'agit d'une prolifération *irréversible,* qui ne régresse jamais spontanément et dont la régression ne peut être obtenue par aucune intervention thérapeutique. Enfin, dernier caractère important, c'est une prolifération de type *embryonnaire,* c'est-à-dire que les érythroblastes dérivent directement de la cellule réticulo-endothéliale, comme dans la phase hépatique de la vie intra-utérine. Cette reviviscence du potentiel hématopoiétique du système réticulo-endothélial explique d'ailleurs l'ubiquité des foyers d'érythroblastes.

2) A côté de l'hyperplasie, l'un des caractères de cette prolifération érythroblastique est l'ANAPLASIE : les cellules ne parcourent pas un cycle évolutif complet; leur maturation s'arrête à un stade plus ou moins précoce; ce phénomène est surtout net dans la forme aiguë de l'affection, aboutissant à la disparition des stades intermédiaires (*hiatus erythremicus*).

3) Enfin, il y a DYSPLASIE; le processus érythropoiétique est perturbé, la différenciation des cellules se fait suivant un mode pathologique, d'où existence d'anomalies nucléaires et cytoplasmiques. Les éléments anormaux ont été désignés sous le nom de para-érythroblastes, terme créé par analogie avec celui de paramyéloblastes, utilisé par NAEGELI pour désigner les cellules souches anormales de la leucose aiguë.

Tous les signes hématologiques de l'affection découlent des modalités de cette érythropoièse pathologique :

a) La prolifération des éléments érythroblastiques a pour conséquence immédiate la présence, dans le sang périphérique, de cellules immatures de la série rouge, d'autant moins évoluées que l'évolution du processus est plus aiguë. Cette érythroblastose diffère des réactions érythroblastiques régénératives par deux caractères fondamentaux : elle est permanente et ne se produit pas par poussées; elle est inefficace et d'autant plus accusée que la déglobulisation est plus intense. Elle ne représente pas un effort de régénération de la moelle osseuse, mais l'expression d'une perturbation grave du processus normal de l'érythropoièse.

b) L'anaplasie a pour conséquence une diminution du nombre des hématies arrivées à la maturation et de la teneur en hémoglobine du sang; elle conditionne l'anémie.

c) En raison de la dysplasie, les érythrocytes produits sont plus labiles, plus fragiles, d'où anisocytose et hémolyse accrue; cette anémie hémolytique explique en partie la splénomégalie.

A. — Examen du sang circulant.

1) Dans la myélose érythrémique aigue le nombre des *globules rouges* est toujours très diminué; les valeurs trouvées dans les diverses observations oscillent entre 2.700.000 (Brugi) et 500.000 (Bracaloni). Le taux de l'hémoglobine est également très bas (20-30 p. 100). La valeur globulaire se rapproche en général de l'unité. Quant à la forme des globules rouges, l'anisocytose est constante, se manifestant dans les deux sens; il y a coexistence de micro et de macro-cytose. La poïkilocytose est fréquente de même que la polychromatophilie. Le nombre des réticulocytes est faible, ce qui prouve que l'aspect des hématies n'est point le témoignage d'une régénération plastique, mais bien celui d'une dystrophie globulaire, qui est à l'origine de la maladie.

La présence d'*érythroblastes* dans le sang circulant constitue l'un des caractères essentiels de la maladie.

Le nombre de ces éléments est assez variable suivant les cas et subit, chez un même malade, des fluctuations importantes au cours de l'évolution. En règle générale, il va de 50.000 à 100.000 par mm3. La période terminale est marquée par une augmentation, suivie d'une disparition brusque *in extremis*.

La morphologie de ces éléments est très anormale. On trouve sur les frottis de sang tous les stades de la maturation, depuis le proérythroblaste jusqu'à l'érythroblaste orthochromatophile, mais le nombre des éléments basophiles est d'autant plus élevé que l'évolution est plus aiguë et que l'on est plus proche du dénoue-

ment. A la période terminale de la maladie il existe ainsi un véritable « hiatus erythremicus », marqué par l'absence de stades intermédiaires entre l'érythroblaste peu évolué, orthobasophile, et l'hématie adulte. L'examen de ces érythroblastes permet de constater de multiples anomalies morphologiques, qui ont été longuement étudiées. Le noyau est irrégulier, plurilobé, le rapport nucléo-plasmatique très différent de la normale, le synchronisme normal de la maturation nucléaire et cytoplasmique se trouve perturbé. Ces érythroblastes atypiques, d'autant plus fréquents que l'évolution est plus rapide, ont reçu le nom de para-érythroblastes. MALLARMÉ et MOULONGUET classent de la façon suivante les aspects qu'on peut observer :

— hématies réduites à un noyau, soit isolé, soit énorme et entouré d'une mince collerette cytoplasmique;

— hématies nucléées à noyau très volumineux et clair, mais à cytoplasme éosinophile;

— hématies à noyau volumineux, mais déjà très condensé et à cytoplasme éosinophile;

— hématies à noyau précocement fragmenté;

— hématies à noyau vacuolisé;

— hématies nucléées en mitose.

Le nombre des *globules blancs* est en général inférieur à la normale et tend à diminuer progressivement. DI GUGLIELMO explique cette leucopénie préterminale par l'invasion progressive de la moelle osseuse par le tissu érythropoiétique pathologique. Il existe cependant quelques cas de myélose érythrémique aiguë avec leucocytose.

Le nombre des plaquettes est toujours diminué.

Des cellules réticulo-endothéliales ont été rencontrées dans le sang circulant; certains de ces éléments ont des caractères monocytaires, d'autres ressemblent

à de grands plasmocytes; d'autres enfin sont d'aspect macrophagique. Leur présence permet d'affirmer que le trouble initial porte sur des éléments très peu différenciés et rend compte de la participation myéloïde, sur laquelle nous reviendrons à propos d'une forme anatomo-clinique très particulière.

2) Dans la myélose érythrémique chronique, l'anémie est constante et s'accentue progressivement. A la période terminale le nombre des globules rouges est très souvent inférieur à un million.

L'hémoglobine est également abaissée; la valeur globulaire ne s'écarte pas beaucoup de la normale, si bien qu'on a pu décrire des cas légèrement hyperchromes, normochromes et légèrement hypochromes.

L'anisocytose est constante et nette, avec des modalités semblables à celles que nous avons décrites à propos de la forme aiguë. La poïkilocytose est le plus souvent moindre que dans les formes aiguës. Des hématies à corps de Jolly, à anneaux de Cabot et à granulations basophiles sont extrêmement fréquentes.

La présence d'érythroblastes dans le sang circulant est constante, mais l'intensité de cette érythroblastose est variable suivant les cas et, chez un même malade, suivant les phases de l'évolution. Le chiffre le plus bas est celui de 5 pour 100 leucocytes (Duesberg), le plus élevé celui de 122 pour 100 globules blancs (Heilmeyer et Schoener).

Au cours de l'évolution, le nombre des érythroblastes s'élève progressivement et parallèlement à l'aggravation de la maladie. Les rémissions spontanées coïncident avec une diminution du nombre des érythroblastes dans le sang circulant.

L'étude morphologique permet de décrire tous les stades de maturation des érythroblastes. Contrairement à la forme aiguë de l'affection, ce sont les éléments acidophiles qui constituent la majorité des globules rou-

ges nucléés. Le nombre des réticulocytes est toujours augmenté. Il diminue d'ailleurs au moment de l'aggravation préterminale, mais ce n'est pas une règle absolue et PITTALUGA a pu dire que l'érythroblastose et la réticulocytose régénérative étaient commandées par des facteurs différents.

Le nombre des leucocytes est le plus souvent diminué et cette leucopénie s'accentue encore à la fin de l'évolution; on a rapporté cependant quelques cas avec leucocytose modérée et réaction myéloïde.

Le nombre des plaquettes est en général très diminué.

B. — EXAMEN DE LA MOELLE OSSEUSE.

1) *Dans la myélose érythrémique aigue,* le myélogramme fournit des données essentielles pour le diagnostic.

La richesse des frottis de moelle osseuse est en général considérable.

Le pourcentage des différents éléments montre une augmentation considérable des éléments érythroblastiques, le rapport leucoblastes/érythroblastes étant très abaissé.

Parmi ces érythroblastes, les éléments basophiles dominent très nettement, ce qui traduit le trouble de la maturation. Les pro-érythroblastes forment un pourcentage important.

Quant au type d'érythropoièse, il est généralement considéré comme normoblastique. Il existe cependant des formes à propos desquelles le diagnostic de mégaloblastes a pu être discuté.

La lignée granulocytaire prolifère, mais suivant le mode normal et cette prolifération reste loin derrière la multiplication érythroblastique, si bien que le pourcentage des éléments myéloïdes est abaissé.

La réaction réticulo-endothéliale peut être très intense.

Nous n'insisterons pas sur les atypies morphologiques des érythroblastes pathologiques, que nous avons décrites à propos du sang circulant.

2) Les données que l'on possède sur *la myélose érythrémique chronique* sont bien moins nombreuses, ce qui s'explique par le nombre plus restreint de cas.

Le nombre des érythroblastes s'est toujours montré très supérieur à la normale; le nombre des érythroblastes en mitose subit une forte augmentation.

Le nombre des éléments myéloïdes est au contraire diminué, d'où inversion du rapport granulocytes, érythroblastes. Cette inversion s'accentue d'ailleurs avec les progrès du processus morbide.

Tous les stades de la maturation des érythroblastes existent sur les frottis; l'immense majorité de ces cellules peut être classée sans hésitation dans la série normoblastique; la nature mégaloblastique de certaines a été envisagée.

Les éléments réticulo-endothéliaux de la moelle osseuse participent au processus; on a décrit des îlots « réticulo-érythroblastiques », une augmentation du nombre des « cellules réticulo-endothéliales en orientation érythropoiétique », ainsi que la présence de grandes cellules à noyau très large, spongieux, à protoplasme nettement basophile; Di Guglielmo les appelle hémo-histioblastes érythrémiques pour marquer l'analogie avec l'hémo-histioblaste leucémique de certaines leucémies.

Il va de soi que l'on retrouve les stigmates de la dysplasie de l'érythropoièse sous la forme d'anomalies morphologiques des érythroblastes; notons toutefois que cette para-érythroblastose est moins importante que dans la forme aiguë de l'affection.

C. — Examen in vivo des autres organes hématopoiétiques.

Le *splénogramme* montre, dans l'érythromyélose aiguë, des aspects très comparables à ceux du myélogramme. Les érythroblastes sont très nombreux, les éléments leucocytaires relativement rares. La perturbation de l'érythropoièse est la même dans la moelle osseuse, il existe des atypies identiques dans les deux organes.

Les éléments réticulo-endothéliaux sont nombreux, les uns étant d'aspect érythroblastique, les autres de type macrophagique.

Cette érythroblastose se retrouve avec la même intensité dans la forme chronique de l'affection. Les éléments granulocytaires sont au contraire rares et proches de la maturité. Les éléments réticulo-endothéliaux sont en prolifération intense; on en rencontre des aspects très divers : histiocytes libres, histiocytes macrophages, cellules plasmocytiformes, etc...

Cette réaction érythroblastique, qui comporte les mêmes atypies que dans la forme aiguë, s'accentue au cours de l'évolution.

L'hépatogramme n'a été étudié que dans deux cas (observation de Heilmeyer et Schoener, observation de Di Guglielmo et Quattrim). Dans ces deux cas de myélose érythrémique chronique on a constaté une énorme prolifération érythroblastique, jointe à une réaction réticulo-endothéliale et à la présence de quelques mégacaryocytes.

L'adénogramme n'a été pratiqué que dans le cas de Di Guglielmo et Quattrim. L'examen des appositions d'un ganglion lymphatique prélevé au moment de la splénectomie a montré dans ce cas une réaction érythroblastique intense, avec quelques éléments myéloïdes et de nombreux éléments réticulo-endothéliaux.

FORMES CLINIQUES ET HÉMATOLOGIQUES

A côté des deux grandes formes évolutives, que nous avons décrites séparément, on a voulu isoler un certain nombre de formes symptomatiques :

— formes apyrétiques,
— formes sans splénomégalie,
— formes ictériques,
— formes œdémateuses.

L'intérêt de ces distinctions n'est que mineur, puisque le diagnostic de maladie de DI GUGLIELMO n'est posé, de toute façon, qu'à l'examen du sang.

Bien plus intéressantes sont les formes hématologiques, parmi lesquelles trois méritent une description à part :

A. — *L'érythromyélose maligne anérythroblastique.*

Cette forme, qui est l'équivalent des leucoses aiguës aleucémiques, n'est connue que par les deux observations de FONTANA (1928-1929).

Il s'agit d'une anémie avec absence complète de réaction érythroblastique dans le sang circulant, alors que l'examen des organes hématopoiétiques met en évidence des lésions caractéristiques de myélose érythrémique.

B. — *L'érythromyélose avec hypoplasie médullaire.*

Dans ces cas il y a au contraire une érythroblastose sanguine intense, qui contraste avec la pauvreté de la réaction érythroblastique médullaire. Des cas typiques en ont été rapportés par Esposito (1928), Storti (1936), Chevallier (1939). La réaction érythroblastique du sang serait due, dans ces cas, à une érythropoièse médullaire. Il va de soi que le diagnostic ne peut pas être fait par la ponction des organes hématopoiétiques et qu'il repose sur la constatation des anomalies morphologiques des érythroblastes.

C. — *L'érythroleucomyélose.*

C'est, suivant la définition de Di Guglielmo, « un processus morbide caractérisé par une hyperplasie systématisée et primitive de tout le tissu myéloïde (érythropoiétique, granulopoiétique, mégacaryopoiétique), accompagnée d'une anaplasie intense ».

En France, cette forme particulière a été étudiée surtout par Mallarmé, dont nous suivons par la suite la description.

Il s'agit d'une anémie fébrile, avec splénomégalie, parfois des œdèmes et des hémorragies, qui peut débuter brusquement par un tableau de leucose aiguë. Les adénopathies et les signes bucco-pharyngés manquent souvent. Les signes physiques rappellent de près ceux de l'érythromyélose aiguë.

Les signes hématologiques participent de la leucémie aiguë et de la myélose érythrémique. On trouve, à l'examen du sang périphérique, des leucoblastes comparables à ceux de la leucose aiguë la plus typique et un

hiatus leucemicus net, ainsi qu'une réaction érythroblastique identique à celle de la maladie de Di Guglielmo avec *hiatus erythremicus*.

Ces aspects sont encore plus nets dans les frottis de moelle osseuse.

L'évolution est toujours fatale au bout d'un délai variable.

Il faut d'ailleurs remarquer à propos de la place nosologique de l'érythroleucomyélose que l'association d'une réaction érythroblastique et d'une prolifération leucoblastique existe dans d'autres circonstances. C'est ainsi que l'on connaît, comme nous avons eu l'occasion de le rappeler, des formes mixtes de la leucose aviaire. L'affection déterminée expérimentalement par les injections intramédullaires de goudron chez le rat blanc (J. Bernard) est une érythroleucémie. En clinique humaine, on connaît l'érythroleucoblastose fœtale de Gierke. De même, les érythroblastoses secondaires, cancéreuses, peuvent s'accompagner d'une poussée leucoblastique intense.

DIAGNOSTIC

L'étude clinique et hématologique, dont nous venons d'exposer les principaux traits, fait pressentir que le diagnostic de la maladie de Di Guglielmo repose avant tout sur l'étude minutieuse du sang et des organes hématopoiétiques.

En effet, les signes cliniques peuvent orienter vers le diagnostic d'hémopathie, vers celui d'anémie, mais seule la formule sanguine, jointe à la ponction sternale, montre la nature de cette anémie.

Une confusion toujours évitable et que seule l'insuffisance de l'examen hématologique permet d'expliquer, est celle de la myélose érythrémique et de la maladie de Biermer. En effet, l'anémie pernicieuse ne s'accompagne jamais d'une telle réaction érythroblastique, le myélogramme des deux affections est très différent et l'inefficacité de l'hépatothérapie est totale dans la myélose érythrémique.

Une erreur de diagnostic plus facilement commise est celle qui consiste à confondre une leucémie aigue et une myélose érythrémique. Dans la plupart des cas, les lames de sang, et surtout celles de moelle osseuse, sont d'aspect fort différent, mais il existe des leucoses aiguës aleucémiques avec réaction érythroblastique qui peuvent faire hésiter même un auteur entraîné au diagnostic hématologique. Ceci est surtout vrai lorsqu'il s'agit de formes atypiques, intermédiaires entre la myélose érythrémique et les myéloses leucoblastiques.

La confusion avec l'ANÉMIE AIGUE GRAVISSIME de LEDERER-BRILL est évitée par la clinique (apparition très rapide, signes d'hémolyse) et par l'efficacité des transfusions sanguines passives.

Il faut évidemment se méfier de la confusion entre la maladie de DI GUGLIELMO et la MALADIE de VAQUEZ, qui, à sa période terminale, peut s'accompagner d'une réaction érythroblastique.

La SPLÉNOMÉGALIE ÉRYTHROBLASTIQUE CHRONIQUE (P.-E. WEIL) ne donne qu'une érythroblastose normale, sans anaplasie ni dysplasie et guérit après splénectomie.

Parmi les ÉRYTHROBLASTOSES SECONDAIRES, celle qui peut prêter le plus à confusion, est celle des cancers métastatiques de la mœlle osseuse.

Il va de soi que le diagnostic de la maladie de DI GUGLIELMO peut présenter de sérieuses DIFFICULTÉS CHEZ L'ENFANT. Il faut éviter en particulier la confusion avec les érythroblastoses de la période péri-natale, avec les érythroblastoses chroniques de la deuxième enfance (maladie de COOLEY, ictère hémolytique congénital) et avec la maladie de von JAKSCH-LUZET.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les autopsies complètes et correctement faites sont nombreuses dans la myélose érythrémique aiguë. Quant à la forme chronique de l'affection, le dernier travail d'ensemble de Di Guglielmo ne mentionne que quatre cas, ayant fourni des données exactement superposables à ceux de la maladie érythrémique aiguë. Aussi, les décrirons-nous ensemble.

A. — *La moelle osseuse* est très rouge; son examen microscopique n'ajoute rien aux données de la ponction sternale.

B. — *La rate* est plus ou moins hypertrophiée; son poids a été de 1.500 gr. dans le cas de Heilmeyer. A la coupe l'organe apparaît rouge sombre, les follicules étant tantôt nets; tantôt impossibles à distinguer à l'œil nu. L'examen histologique y montre une atrophie parfois très marquée des corpuscules de Malpighi, ainsi que la présence de foyers souvent très étendus d'érythroblastes à des stades divers de leur maturation, de même que l'existence de nombreux foyers myéloïdes et une forte réaction réticulaire, certaines de ces cellules étant à tendance érythropoiétique, d'autres à tendance macrophagique. Dans les formes chroniques on constate en plus une certaine fibrose.

C. — *Le foie* est toujours augmenté de poids, parfois dans des proportions considérables. A la coupe, des zones sombres alternent avec des régions colorées en jaune clair.

L'architecture normale du foie est gravement perturbée du fait d'une prolifération périportale qui comprime les lobules hépatiques. Ce tissu néoformé est constitué par des érythroblastes à diverses phases de leur évolution, avec les mêmes anomalies morphologiques que partout ailleurs. La réaction réticulo-endothéliale ne fait pas défaut. Dans les cas d'allure subaiguë ou chronique on trouve évidemment des foyers de fibrose et de stéatose.

D. — *Les ganglions lymphatiques* sont modérément hypertrophiés et l'examen microscopique y met en évidence des foyers érythroblastiques et réticulo-endothéliaux semblables à ceux des autres organes.

E. — *Les reins* sont augmentés de volume, parfois en dégénérescence graisseuse et l'examen histologique décèle des foyers du même type, à localisation interstitielle, surtout dans la corticale.

F. — Tous les *autres organes* (poumon, pancréas, épiploon, surrénales, myocarde, utérus, testicule) peuvent être le siège d'infiltrats du même type.

En somme, les lésions fondamentales de la myélose érythrémique sont constituées par une prolifération érythroblastique et réticulo-endothéliale, qui déborde très largement les organes hématopoiétiques de la vie post-fœtale et dont les traces peuvent être trouvées dans tous les lieux où il existe des éléments du système réticulo-endothélial.

PATHOGÉNIE

La pathogénie des myéloses érythrémiques est très loin d'être éclaircie.

Les études cliniques mettent surtout en valeur la parenté, pour ne pas dire le parallélisme, de la maladie de Di Guglielmo et des leucémies.

Expérimentalement, cette parenté est soulignée par l'existence de formes mixtes de la leucose aviaire et par la possibilité d'obtenir des érythroleucémies par injection intramédullaire d'agents cancérigènes, goudron, (J. Bernard) ou benzopyrène (Gaetani et Lanza).

Pittaluga a formulé l'hypothèse d'une origine carentielle de l'affection, sans préciser les facteurs que l'on pourrait incriminer.

De toute façon, il est permis de comparer les processus histopathologiques de la maladie de Di Guglielmo à ceux d'une leucémie.

Nous avons rappelé, à propos de l'examen hématologique, les caractères pathogéniques de la réaction érythroblastique au cours de myéloses érythrémiques et nous avons souligné leur identité avec ceux des leucoses. Il va de soi que l'allure particulière de chaque cas est conditionnée par les rapports respectifs de l'érythropoièse insuffisante quantitativement et qualitativement et de l'hémolyse. Dans les formes aiguës, l'insuffisance de production est telle que les processus de

destruction ne se manifestent que peu. L'hémolyse prend au contraire toute son ampleur dans les formes chroniques.

Ce processus ne peut manquer de déterminer un effort de régénération de la part de l'organisme atteint, dont l'intensité se répercute sur la valeur globulaire; c'est cette activité érythropoiétique normale qui règle aussi le taux des réticulocytes.

CONCLUSION

De connaissance récente, surtout en ce qui concerne sa forme chronique, la myélose érythrémique, érythromyélose ou maladie de Di Guglielmo est une affection rare, survenant avec une égale fréquence dans les deux sexes et à tout âge.

Ses manifestations cliniques sont celles d'une anémie sévère, avec atteinte profonde de l'état général, qui évolue vers la mort dans un délai qui ne dépasse pas deux mois dans la forme aiguë, alors qu'il peut atteindre trois années dans la forme chronique de la maladie.

Parmi ses caractères hématologiques, celui qui domine est une prolifération anaplasique et dysplasique de la lignée érythroblastique, prolifération dont nous avons rappelé les caractères.

Cette hyperplasie se traduit à l'examen du sang circulant par une érythroblastose avec de nombreuses anomalies morphologiques, ayant incité les auteurs à créer le terme de para-érythroblastes pour désigner ces éléments atypiques.

L'une des conséquences de cette déviation de l'érythropoièse est la genèse d'une anémie d'autant plus sévère que l'évolution est plus aiguë.

D'autre part, le processus ne reste pas localisé à la moelle osseuse, lieu normal de l'érythropoièse post-fœtale; il envahit des organes hématopoiétiques et les dépasse même, pouvant se localiser partout où il y a des éléments réticulo-endothéliaux.

Le pronostic de l'affection est des plus graves et aucune intervention thérapeutique n'a pu en enrayer l'évolution.

Son diagnostic se pose surtout avec les autres anémies érythroblastiques et avec des leucémies aiguës. Il peut être rendu difficile par l'existence de formes intermédiaires, dont nous avons passé en revue les principales. Ces formes, qui font la transition entre les myéloses érythrémiques et les leucémies, sont d'un intérêt théorique considérable, puisqu'elles incitent à considérer les deux groupes d'affections comme des modalités évolutives voisines d'un même processus.

La pathogénie de la maladie de Di Guglielmo est encore entourée de mystère. On tend, en raison de ses analogies avec les leucémies, à la considérer comme la conséquence d'un processus de même type, mais frappant la lignée érythropoiétique. La participation myéloïde et réticulo-endothéliale, qui existe dans bon nombre de ces cas, incite à considérer que l'agent pathogène doit frapper des cellules peu différenciées, si bien que l'on a pu considérer les myéloses érythrémiques comme des maladies de l'hémocytoblaste et même de l'hémohistioblaste.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse
LOEPER

Vu et Permis d'Imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

CHEVALLIER, ELY. — Erythromyélose aiguë. — (*Le Sang*, 1939).

DE RONDELLEC DU PORZIC. — (*Thèse*, Paris, 1938).

DI GUGLIELMO. — Un caso di eritroleucemia. (*Fol. Med.*, 1917).

— Le eritremie. (Ferrata, *Le Emopathie*, Milan, 1923).

— Le mallatie eritremiche. Napoli, 1941.

— Les maladies érythrémiques. (*Revue d'Hématologie*, 1946).

DUESBERG. — Anaemie infolge erythroblastischer Fehldifferenzierung. (*Klin. Wschr.*, 1940).

DUSTIN. — A propos d'un cas d'anémie apparue chez un ancien polyglobulique. (*Le Sang*, 1937).

GARNIER-CORDIER-SIGWALD. — Sur un cas d'érythromyélose aiguë chez un homme assez âgé. (*Presse Médicale*, 1941).

HARVIER-LE MELLETIER-LAVERGNE-LAMOTTE. — Erythroleucémie aiguë. (*Presse Médicale*, 1942).

— Anémie érythroblastique de l'adulte. (*Annales de Médecine*, 1939-1940).

HEILMEYER-SCHOENER. — Die chronische reine Erythroblastose des Erwachsenen. (*Dts. Arch. Klin. Med.*, 1941).

LEHNDORF. — Die Erythroblastose im Kindesalter. (*Zt. Kinderheilk.*, 1934).

— Les maladies érythroblastiques. (*Le Sang*, 1936).

— Die Erythroblasten-Krankheiten. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 1936).

— Die Erythroblastenanämie. (*Ergenb. inn. Med.*, 1936).

LEMAIRE-MALLARMÉ. — L'érythroleucomyélose. (*Presse Médicale*, 1942).

LOEPER-LEMAIRE-PITTALUGA-MALLARMÉ. — Anémie érythroblastique de l'adulte. (*Annales de Médecine*, 1939-1940).

MALLARMÉ-MOULONGUET. — Etude sur la maladie de DI GUGLIELMO. (*Le Sang*, 1946).

MOESCHLIN. — Erythroblastosen, Erythroleukämien und Erythroblastamien. (*Fol. Haematol.*, 1940).

MOULONGUET. — (*Thèse*, Paris, 1945).

NABHOLZ. — Haematologische une pathologisch-anatomische. Befunde in einem Fall von akuter erythrämischer Myelose. (*Fol. Haematol.*, 1942).

PITTALUGA. — Sur la pathogénèse des anémies érythroblastiques de l'adulte. (*Le Sang*, 1940).

PONTONI. — Die akute erythrämische Myelose. (*Fol. Haematol.*, 1943).

ROHR. — Das menschliche Knochenmark. Leipzig, 1940.

ROTH. — Zur Frage der akuten erythrämischen Myelose. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 1940).

WEIL-PERLES. — Les maladies érythroblastiques de l'adulte. (*Annales de Médecine*, 1938).

IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S